

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **02233617 A**(43) Date of publication of application: **17.09.90**

(51) Int. Cl.

A61K 31/565**A61K 9/70****A61K 9/70****A61K 47/26**(21) Application number: **01054779**(22) Date of filing: **07.03.89**(71) Applicant: **SEKISUI CHEM CO LTD**(72) Inventor: **KURODA HIROSHI
TSUKAHARA HIROKO
AZUMA MASATO****(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION
PHARMACEUTICAL**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorption pharmaceutical, containing estradiol and/or ester thereof and lactic acid as an absorbefacient in a base, having high skin permeability of a drug and capable of supplying a sufficient amount of the drug even in a small amount thereof or a small area.

CONSTITUTION: A percutaneous absorption pharmaceutical containing 8-50wt.%, preferably 10-14wt.% estradiol and/or an ester thereof as a drug,

0.1-30wt.%, preferably 3-7wt.% lactic acid as an absorbefacient and further, as necessary 230wt.%, preferably 2-10wt.% higher fatty acid ester obtained from a 10-18C higher fatty acid and a 1-20C alcohol in a base. The total amount of the absorbefacient is preferably within the range of 5-20 pts.wt. based on 100 pts.wt. drug. The form of a tape pharmaceutical in which one surface of a support is provided with a tacky agent layer (preferably containing an acrylic tacky agent as a base) containing the above-mentioned drug and afore-mentioned absorbefacient is preferred.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-233617

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 31/565
9/70
47/26

識別記号

A E K
3 5 2
3 6 8

庁内整理番号

7375-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)9月17日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全9頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 平1-54779

⑰ 出 願 平1(1989)3月7日

⑱ 発 明 者 黒 田 広 志 大阪府茨木市見付山2丁目1番6号
⑲ 発 明 者 塚 原 弘 子 大阪府高槻市千代田町5番5号
⑳ 発 明 者 東 正 人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号
㉑ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収製剤

2. 特許請求の範囲

1. 薬物および該薬物の吸収促進剤を基剤中に含有する経皮吸収製剤であって、

該薬物がエストラジオールおよび/またはそのエステルであり、そして、該経皮吸収促進剤が乳酸である、

経皮吸収製剤。

2. 前記乳酸が、0.1～30重量%の割合で含有される請求項1に記載の経皮吸収製剤。

3. さらに他の経皮吸収促進剤として、炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～20のアルコールとから得られる高級脂肪酸エステルが含有される請求項1に記載の経皮吸収製剤。

4. 経皮吸収促進剤の総量が、前記基剤100重量部に対して1～100重量部の割合である請求項3に記載の経皮吸収製剤。

5. 支持体の片面に前記薬物および前記吸収促

進剤を含有する粘着剤層が設けられたテープ製剤である請求項1に記載の経皮吸収製剤。

6. 前記粘着剤層の粘着基剤がアクリル系粘着剤である請求項5に記載の経皮吸収製剤。

7. 前記アクリル系粘着剤が、炭素数4～18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルの(共)重合体および/または炭素数4～18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと他の官能性モノマーとの共重合体であり、該粘着剤中に(メタ)アクリル酸アルキルエステル(共)重合体が50重量%以上の割合で含有される請求項6に記載の経皮吸収製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物としてエストラジオールおよび/またはそのエステルを含有し、該薬物を経皮吸収により供給することにより経時的に安定した薬物血中濃度を達成し得る経皮吸収製剤に関する。

(従来の技術)

エストラジオールおよびそのエステルは女性ホ

ルモンのひとつとして知られ、女性の更年期障害、月経異常などに対する薬物として有効である。この薬物を経口投与すると、肝代謝率が高いため、肝臓の負担が大きく、かつ代謝により薬物の体内利用率が著しく低下する。従って、この薬物は、通常、注射による投与が行なわれている。しかし、注射による投与を行なうと薬物の血中濃度が一時的に上昇するものの、該血中濃度は長時間維持されず、投与を頻繁に行なう必要が生じる。そのため、徐放性製剤の使用が望まれており、例えば、経皮吸収型の製剤が適当であると考えられる。しかし、皮膚は体内への異物の侵入を防ぐ生体防御機能を有するため、一般に、皮膚を介して充分な量の薬物を投与するのが難しい。そのため薬物含有貼付剤の面積を大きくしたり、経皮吸収促進剤を含有させることが行なわれているが薬物放出性は、いまだ充分であるとはいえない。

エストラジオールやそのエステルを効果的に経皮投与するために、例えば、特開昭57-154122号公報には、多層状の貼付剤が開示されている。こ

の貼付剤は、支持体上に、薬物増進剤含有層、拡散膜層および粘着剤層が順次積層されてなる。薬物増進剤含有層は、エタノールをヒドロキシプロピルセルロースなどによりゲル化したゲル状物中にエストラジオールを含有する薬物含有ゲルで構成される。薬物とエタノールとは、共に拡散膜層および粘着剤層を透過し皮膚を通して吸収される。エタノールの皮膚を通しての吸収速度は約100～800mcg/hr/cm²であり、従ってエタノールに溶解している薬物も皮膚を通しての吸収が促進される。薬物放出性を、使用するエタノールの量などにより制御することが可能である。しかし、このような貼付剤は多層構造であるため、製造工程が複雑であり、かつ皮膚に貼付したときにその厚みのために違和感を与える。揮発しやすいエタノールを用いているため、保存中、あるいは貼付後にエタノールが揮発し、薬物の放出能力が変化する欠点がある。エタノールは皮膚に対して刺激性を有するため、発赤などの皮膚傷害を起こす可能性が大きい。さらに拡散膜層(制御膜として機

能する)が介在するため、エタノールおよび薬物の放出性はいまだ充分であるとは言えず、満足すべき薬効を得るためには、比較的大きな面積の貼付剤を必要とする。

特開昭61-155321号公報には、支持体上にエストラジオール含有粘着剤層が形成された貼付剤が開示され、該粘着剤は、ゴム、粘着性樹脂材料、およびガラクトマンナンなどの水中で膨潤することのできるポリマーを主成分とする。この貼付剤は、上記多層構造の貼付剤のように嵩高くなることなく、かつ所定の期間において比較的安定して薬物を供給することが可能である。しかし、薬物の全体としての放出性は、いまだ充分であるとはいえない。

特開昭60-152413号公報には、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する経皮吸収製剤が開示されている。この公報には、親油性基剤中に薬物として17β-エストラジオール-3-ナトリウムを含有する製剤を用いると、ヌードマウスによる皮膚テストで高い薬物透過性が達成されたことが

記載されている。しかし、この製剤は、メントールを使用しているため、上記エタノールの場合と同様に該メントールが揮発し、薬物の放出能力が変化する。さらに、メントールは、薬物が水溶性である場合にのみ経皮吸収促進効果を示す。従って、エストラジオールも上記のように塩の形でないとその効果が得られない。

特開昭61-17513号公報には、所定の割合(1:1～1:5 W/W)のプロピレングリコールとグリセリンとの混合物;および必要に応じて、薬物を0.5mg/mlの割合で溶解し、かつ薬理的に許容され得る溶媒を含有する経皮吸収製剤が開示されている。この製剤により、皮膚に対して穏和な条件下で、薬物を比較的效果的に投与することが可能となる。しかし、溶剤を使用するため、これが揮発し、薬物の放出性が変化する。さらに、薬物の全体としての放出性は、いまだ充分ではなく、満足すべき薬効を得るには、比較的大きな面積の貼付剤を必要とする。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は、上記従来の問題を解決するものであり、その目的とするところは、エストラジオールおよび／またはそのエステルを含有し、該薬物の皮膚透過性が高く、少量もしくは小面積であっても充分な量の薬物が供給され得る経皮吸収製剤を提供することにある。本発明の他の目的は、上記優れた特性を有し、皮膚に傷害を与えることがなく、かつ単純な構造であるため製造の容易な経皮吸収製剤を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

本発明の経皮吸収製剤は、薬物および該薬物の吸収促進剤を基剤中に含有する経皮吸収製剤であって、該薬物がエストラジオールおよび／またはそのエステルであり、そして、該吸収促進剤が乳酸であり、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の経皮吸収貼付剤の薬効成分は、エストラジオールおよび／またはそのエステルであり、エステルの種類としては、安息香酸エステル、吉草酸エステル、シビオン酸エステル、プロピオン酸エステル等が挙げられる。この薬物は、製剤中

に8～50重量％、好ましくは10～14重量％の割合で含有される。この割合は、軟膏剤、クリーム製剤などでは製剤全体に対する含有量を示し、例えば、テープ製剤やパッチ剤などの貼付剤では、薬物含有層（粘着剤層）に対する含有量を示す。後述の経皮吸収促進剤の含有量についても同様である。薬物が過少であると薬効が不充分であり、過剰であると該薬物が基剤中で結晶化し、十分に放出されなくなる。

本発明の経皮吸収製剤に含有される経皮吸収促進剤は乳酸であり、乳酸は製剤中に0.1～30重量％、好ましくは1～25重量％、さらに好ましくは3～7重量％の割合で含有される。過少であると薬物の経皮吸収促進効果が得られない。過剰であると基剤との相溶性が低下し、粘着剤層に薬物を含有させたテープ製剤の場合には粘着物性が低下する。

製剤中には、さらに他の経皮吸収促進剤として高級脂肪酸エステルが含有されていてもよい。この高級脂肪酸エステルとしては、炭素数10～18の

高級脂肪酸と、炭素数1～20のアルコールとから得られる脂肪酸エステルが用いられる。このような高級脂肪酸エステルを形成し得る炭素数10～18の脂肪酸としては、ミリスチン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸などがある。炭素数1～20のアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、ペンタノール、ヘプタノール、オクタノール、デカノール、セタノールなどがある。高級脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルなどが好適である。高級脂肪酸エステルは、乳酸の経皮吸収促進効果を増強する働きを有する。製剤がテープ製剤である場合には、粘着基剤の粘着物性および製剤の貼付性を改善する。高級脂肪酸エステルは、製剤中に30重量％以下、好ましくは1～25重量％、さらに好ましくは2～10重量％の割合で含有される。高級脂肪酸エステルが過剰であると基剤中でエストラジ

オールが析出する。その結果、例えば、テープ製剤においては粘着性が低下する。

経皮吸収促進剤は、上記粘着基剤100重量部に対し、総量で1～100重量部の割合、好ましくは、5～20重量部の割合で含有される。

上記エストラジオールおよび／またはそのエステルと上記吸収促進剤とを含有する本発明の経皮吸収製剤としては、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤、クリーム製剤、リニメント剤などがある。

上記製剤のうちテープ製剤やパッチ剤は、支持体の片面に薬物と吸収促進剤とを含有する粘着剤層が形成されている。テープ製剤やパッチ剤の基剤（粘着剤）は該製剤を常温で皮膚表面に長時間固定しうる粘着力があれば充分であり、特に限定されない。例えばアクリル系、ゴム系、シリコン樹脂系などの粘着剤が利用され得、通常、アクリル系の粘着剤が用いられる。

アクリル系粘着剤では、その粘着物性などから、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと（メタ）

アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの(共)重合体および/または上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸イソデシル、(メタ)アクリル酸ラウリル、(メタ)アクリル酸ステアリルなどがある。

上記官能性モノマーには、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが

ある。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α - β 不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸などがある。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド；ビニルピロリドンなどがある。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノアクリレートなどがある。

アクリル系粘着剤のうちでも2-エチルヘキシルアクリレート(EHA)45～80モル%と、N-ビニル-2-ピロリドン(VP)20～55モル%とを含む共重合体、特にEHA55～70モル%とVP30～45モル%とを含む共重合体が好適である。このようなEHA

とVPとを含む共重合体は、共重合成分として、さらにEHA以外のアクリル酸エステルを35モル%以下、好ましくは15モル%以下の割合で含有し得る。ここで用いられるEHA以外のアクリル酸エステルとしては、プロピル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、2-エチルブチル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、ラウリル(メタ)アクリレートなどである。

上記アクリル系共重合体の凝集性を上げるために、多官能性モノマーが、共重合体を形成する全モノマーの0.005～0.5重量%の割合で含有されることが好ましい。多官能性モノマーとしては、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、およびテトラ(メタ)アクリレートが挙げられ、それには、ヘキサメチレングリコールジメタクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレートなどがある。

テープ製剤やパッチ剤、および後述のバップ剤の支持体としては、貼付剤に通常利用される支持体が用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート(PET)、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは、例えば、単層のシート(フィルム)や二枚以上の積層(ラミネート)体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として利用してもよい。

上記支持体表面に薬物と吸収促進剤とを含有する薬物含有(粘着剤)層が形成されてテープ製剤やパッチ剤が得られる。粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法など種々の塗工法が用いられる。なかでも溶剤塗工法が好適に用いられる。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、粘着剤を適当な溶媒で稀釈し、これに薬物、吸収促

過劑、さらに必要に応じて配合剤を加えて均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずにシリコン樹脂などをコーティングした剝離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。このような剝離紙は、使用時まで貼付剤の粘着剤層表面を保護するために用いられる。粘着剤層の厚みも剤形や使用目的により異なるが、通常、30～200 μ mである。30 μ mを下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。

200 μ mを上まわると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

パップ剤も支持体の片面に薬物および吸収促進剤を含有する薬物含有層が形成されている。通常、テープ製剤やパッチ剤に比べて粘着性に乏しいため絆創膏などで皮膚表面へ固定される。パップ剤の基剤の主成分としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガムなどの天然ポリマー；メチルセルロース、

ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；デキストリン、カルボキシメチルデンプンなどのデンプン系ポリマー；ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが用いられる。

上記ポリマー、薬物および吸収促進剤を均一に混合し、上記支持体表面に薬物含有層を形成して所望のパップ剤が得られる。上記薬物含有層にはさらに、精製水；多価アルコール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール）などの保湿剤；カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなどの無機充填剤；粘度調整剤；架橋剤；老化防止剤などが含有されていてもよい。

軟膏剤、クリーム製剤の基剤の主成分としてはミツロウ、油脂、ラノリン、白色ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、高級脂肪酸、高級アルコール、乳化剤、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどが用いられる。これら化合物に薬

物と吸収促進剤とが混合されて軟膏剤やクリーム製剤が得られる。混合時には、必要に応じてクロタミトン、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどの脂溶性溶解剤；精製水；エタノール、多価アルコール（例えばグリセリン）などの水溶性溶解剤；安定化剤、pH調整剤などが添加される。

（作用）

本発明の製剤に含まれる吸収促進剤は、基剤中または皮膚内において基剤または皮膚の物性を変化させ、その結果、基剤層と皮膚内との薬物の分配係数に変化し、あるいは、薬物の、基剤、皮膚角質層、表皮および真皮中での拡散速度が変化すると考えられる。そのため、該吸収促進剤を含有させることにより、小さい面積で高い血中濃度を長時間にわたって維持し得る製剤が得られる。例えば、テープ製剤においては、小面積であっても十分な薬効が得られる。本発明に用いる吸収促進剤は皮膚に対する刺激性がなく安全性が高い。

そのため、皮膚刺激に敏感な人においても紅斑

を生じることが回避される。本発明の製剤は、例えば、テープ製剤においては、貼付される製剤が小面積であるため貼付操作が容易でありかつ貼付時の異和感も少ない。粘着剤層が単一の単純な構造であるため製造が容易であり、薄い形状に調製し得る。このようなテープ製剤は、従来の技術の項に開示されたエタノールを含有する貼付剤のように揮発成分を含有しないため、保存時に組成が変化することなく、所定の品質が維持される。

（実施例）

以下に本発明を実施例について説明する。

実施例 1

アクリル酸 2-エチルヘキシル(EHA) 302.0 g (65モル%)、ビニルピロリドン(VP) 98.0 g (35モル%) およびヘキサメチレングリコールジメタクリレート40.0mg (全モノマーに対して0.02重量%)をセパラブルフラスコに仕込み、酢酸エチル70.6gを加えて、モノマー濃度を85重量%とした。この溶液を、窒素雰囲気下、60℃にて加熱し、過酸化ラウロイル（重合開始剤）および酢酸エチ

ルを少量ずつ添加し、32時間にわたり重合反応を行ない、固型分35%である粘着剤の酢酸エチル溶液を得た。得られたポリマーに17-β-エストラジオールおよび乳酸のテトラヒドロフラン溶液を、固型分(ポリマー、エストラジオールおよび乳酸の重量和)濃度が22重量%となるように、かつ、エストラジオールおよび乳酸の固形分中の濃度がそれぞれ10.5重量%および2重量%となるように加えて、これをディゾルバーにて均一に混合した。同様にして、該乳酸の濃度がそれぞれ5重量%および7重量%となるような溶液を調製した。厚さ38μmのポリエチレンテレフタレート(PET)をシリコン処理した銅箔紙上に、これらの溶液を、それぞれ乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布後乾燥した。これに、厚さ38μmのPET支持体を貼り合わせて貼付剤を得た。本実施例および後述の実施例2～3および比較例1～4で調製された貼付剤の組成を表1に示す。

実施例2

EHA 215.2 g (45モル%), VP 129.7 g (45モ

実施例1で得られたポリマー含有溶液に対して、17β-エストラジオールを、溶液中の固形分(該17β-エストラジオールとポリマーとの合計に相当する)量が25重量%となるように、そして、該エストラジオールの固形分中の濃度が10.5重量%となるように加え、ディゾルバーにて均一に混合した。同様にして17β-エストラジオールの濃度が12重量%および15重量%となるような溶液を調製した。これらを用い、実施例1に準じて(但し、経皮吸収促進剤を添加することなく)貼付剤の調製を行った。

比較例2

実施例1で得られたポリマー含有溶液に対して、17β-エストラジオールおよびミリスチン酸イソプロピルを、溶液中の固形分(上記成分とポリマーとの合計に相当する)量が25重量%となるように添加した。但し、総固形分のうち17β-エストラジオールが10.5重量%、そしてミリスチン酸イソプロピルが3.0重量%の割合で含有されるように添加を行なった。混合液をディゾルバーで均

ル%), デシルメタクリレート55.1g (10モル%)およびトリメチロールプロパントリアクリレート40.0g (全モノマー中の0.01重量%)を用い、実施例1と同様にしてポリマーを得たこと以外は実施例1と同様である。

実施例3

実施例1で得られたポリマー含有溶液に対して、17β-エストラジオール、乳酸およびミリスチン酸イソプロピルを、溶液中の固形分(上記成分とポリマーとの合計に相当する)量が25重量%となるように添加した。但し、総固形分のうち17β-エストラジオールが10.5重量%、乳酸が5.0重量%、そしてミリスチン酸イソプロピルが2.0重量%の割合で含有されるように添加を行なった。混合液をディゾルバーで均一に混合し、実施例1と同様の方法で貼付剤を得た。別に、ミリスチン酸イソプロピルの含有量が、上記2.0重量%に代えて5重量%および7重量%となるような貼付剤をそれぞれ調製した。

比較例1

に混合し、実施例1と同様の方法で貼付剤を得た。別に、ミリスチン酸イソプロピルが、5重量%、7重量%および10重量%となるような貼付剤をそれぞれ調製した。

比較例3

ミリスチン酸イソプロピルの代わりにミリスチン酸を使用したこと以外は、比較例2と同様である。

比較例4

ミリスチン酸イソプロピルの代わりにグリチルレチン酸を使用したこと以外は、比較例2と同様である。

(以下余白)

表 1

	2EHA (wt%)	VP (wt%)	17 β - エストラジオール (基剤中wt%)	経皮吸収 促進剤 (基剤中wt%)
実施例 1	65	35	10.5	乳 酸 2
	65	35	10.5	ミ 5
	65	35	10.5	ス 7
実施例 2	45	45	10.5	乳 酸 2
	45	45	10.5	ミ 5
	45	45	10.5	ス 7
実施例 3	65	35	10.5	乳 酸 5(2) ^{a)}
	65	35	10.5	ミ 5(5) ^{a)}
	65	35	10.5	ス 5(7) ^{a)}
比較例 1	65	35	10.5	—
	65	35	12.0	—
	65	35	15.0	—
比較例 2	65	35	10.5	ミリスチン酸イソプロピル 3
	65	35	10.5	ミ 5
	65	35	10.5	ス 7
比較例 3	65	35	10.5	ミリスチン酸 3
	65	35	10.5	ミ 5
	65	35	10.5	ス 7
比較例 4	65	35	10.5	グリチルレチン酸 3
	65	35	10.5	ミ 5
	65	35	10.5	ス 7
	65	35	10.5	10

a) 括弧内はミリスチン酸イソプロピルの量(重量%)を示す。

実施例 1

実施例 1～3、および比較例 2～4 の貼付剤のうち、17 β -エストラジオールの全量が10.5重量%であり、かつ経皮吸収促進剤(乳酸、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸またはグリチルレチン酸)が5重量%である貼付剤(但し、実施例 3 では乳酸、ミリスチン酸イソプロピルをそれぞれ5重量%含有するもの)を用い、比較例 1 からは、17 β -エストラジオール10.5重量%を含有するものを用いた。これらの貼付剤中の17 β -エストラジオール量はそれぞれ4 mg/10cm²である。別に、市販のエストラジオール貼付剤として、Estraderm 0.05 (CIBA社製; 特開昭57-154122 号公報に開示の貼付剤と同様の構造を有する)を比較例 5 の貼付剤として使用した。

上記本発明の実施例および比較例で得られた貼付剤、および上記Estraderm についてはそのアルミ密封包装を開き、それぞれ空气中で30日間保存した。保存後において、いずれの貼付剤においても17 β -エストラジオールの結晶の析出は認めら

れなかった。

これらの貼付剤を用い、皮膚を通しての薬物透過性試験を行なった。第 1 図に示す拡散セル10を準備した。この拡散セル10は、円筒有底状のレセプター槽 1 および円筒有底状で底部に開口部21を有するドナー槽 2 とを有する。ドナー槽 2 はレセプター槽 1 の上方に、1 対のリング31および32を介して気密に、そして同心状に積み重ねられている。レセプター槽 1 はその側部に側方へ突出するサンプリング口11を有する。リング31および32の間には、試験に用いる皮膚 4 がはさまれ、ドナー槽 2 の開口部21は、該皮膚 4 により全面にわたっておおわれる。

ヘアレスマウス(雄、6週齢)を頸椎脱臼により殺し、皮膚を剥離し、その皮下脂肪組成を除去し、約5 cm×5 cmの皮膚片を得た。これに上記貼付剤(10cm²)を貼付し、上記拡散セル10の両リング31、32間にセットした。レセプター槽 1 には下記のレセプター液を満たし、攪拌子12によりレセプター液の攪拌を行なった。

レセプター液調製法：蒸留水中に NaH_2PO_4 $5 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 NaH_2PO_4 $2 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 NaCl $1.5 \times 10^{-1}\text{M}$ およびゲンタマイシン 10ppmを含む緩衝液に NaOH 水溶液を加えてpHを7.2に調整し、これにポリエチレングリコール 400を20重量%の割合で配合し、これをレセプター液とする。

この拡散セル10全体を37℃に保持された恒温槽に入れた。試験開始後、1、3、6、18および24時間後に、それぞれ、サンプリング口11からレセプター液1mlを採取し、新たなレセプター液1mlを補充した。採取したレセプター液の薬物濃度を測定し、薬物透過率を算出した。実験サンプル数は3で行ない、平均値を算出した。その結果を第2図に示す。

第2図から、本発明の貼付剤は各比較例の貼付剤に比べて皮膚を通しての17 β -エストラジオールの透過性に優れることがわかる。特に吸収促進剤としてさらに高級脂肪酸エステルを含有する実施例3の貼付剤は、長時間にわたり優れた薬物の

放出性を示す。さらに、本発明の貼付剤は、該貼付剤を密封するなど、特別の条件下で保存しなくとも、優れた性能を維持し得ることが明らかである。

実験例2

実験例1で用いたのと同様の貼付剤(10cm²)を、それぞれ3人の被験者(健康人、男性)の上腕部に貼付し、72時間後にこれを剥離して回収した。この貼付剤をメタノールで抽出し、HPLCにより17 β -エストラジオールの濃度を測定した。比較例5の貼付剤については、剥離後、細かく裁断してメタノールによる抽出を行なった。薬物濃度から剥離後の貼付剤に残留する薬物を算出し、貼付剤に当初含有される薬物との差を皮膚移行量とした。それぞれの貼付剤を用いたときの皮膚移行量を表2に示す。

(以下余白)

表2

	皮膚移行量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
実施例1	220
実施例2	240
実施例3	300
比較例1	100
比較例2	130
比較例3	110
比較例4	115
比較例5	40

表2から、本発明の貼付剤は、同一面積、同一投与量である場合に、比較例の各貼付剤に比べ、薬物の皮膚移行量が極めて大きいことがわかる。(発明の効果)

本発明によれば、このように、エストラジオールおよび/またはそのエステルを含有し、該薬物の皮膚透過性が高く、小面積であっても十分な量の薬物が供給され得る経皮吸収製剤が提供される。さらに、該薬物は、長時間にわたり所定量ずつ放

出されるという優れた効果も認められる。テープ製剤においては使用されている粘着基剤は皮膚刺激性がなく発赤などの皮膚傷害も回避される。本発明の製剤は、エストラジオールの徐放製剤として広く利用され得る。

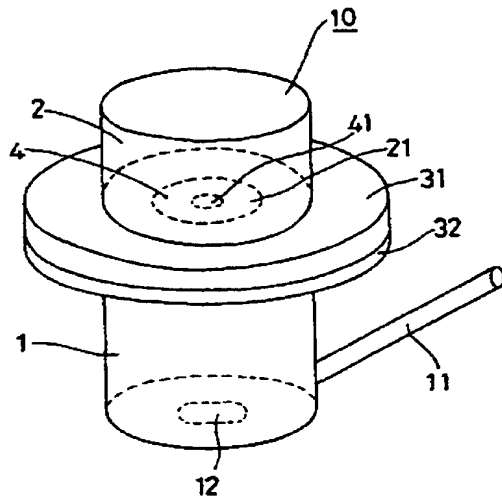
4. 図面の簡単な説明

第1図は、貼付剤に含まれる薬物の皮膚透過性を試験するための拡散セルを示す斜視図、第2図は、本発明および他の貼付剤に含まれるエストラジオールの皮膚透過性を示すグラフである。

以上

出願人 積水化学工業株式会社
代表者 廣田 馨

第 1 図



第 2 図

